Ueber die bactericide Wirkung

des

Kaninchenblutes auf Proteus vulgaris.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

k. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felix Engert,
approb. Arzt aus Dachau.

München 1898
Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Lossen.

Ueber die bactericide Wirkung

des

Kaninchenblutes auf Proteus vulgaris.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

k. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felix Engert,
approb. Arzt aus Dachau.

München 1898.
Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Lossen.

Referent: **Herr Prof. Dr. H. Buchner.**

Meinem lieben Vater

in

Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553806_0113

Nicht leicht ist ein wissenschaftlicher Streit mit so viel Energie und Scharfsinn auf beiden Seiten geführt worden, wie der zwischen den Anhängern der Phagocytentheorie und den „Humoralisten", wie sie Metschnikoff nennt.

Metschnikoff stellte im Jahre 1884 seine bekannte Theorie auf. Er machte die Beobachtung, dass in den Körper eingebrachte Bakterien von den Leukocyten ergriffen, eingeschlossen und so scheinbar vernichtet wurden. Nichts lag also näher, als in dieser Leukocytenthätigkeit den natürlichen Widerstand des Organismus gegen fremde Schädigungen, den von Naegeli zuerst betonten Konkurrenzvorgang zu suchen; und sicherlich hatte die Annahme dieser Verdauungsthätigkeit der Leukocyten nach den bei Amöben gemachten Beobachtungen viel Bestechendes. Dazu kam noch, dass man auch sonst wichtige Aehnlichkeiten mit diesen einfachst gebauten Lebewesen entdeckte; dies war vor allem die positive und negative Chemotaxis; bei natürlich immunen Tieren soll eine positive Chemotaxis zwischen Leukocyten und den in Frage kommenden Bakterien existieren.

Ausser Metschnikoff haben noch viele andere Forscher ähnliches berichtet. Werigo hat mit den verschiedensten Bakterien gearbeitet und immer eine erstaunlich rasche Aufnahme durch die Leukocyten

gesehen. Borrel machte die gleiche Beobachtung bedem Tuberkelbazillus, Mesnil bei der Mänseseptikaemie, Roux für den Pestbazillus, Issaeff für Influenza und Cholera.

Und gerade in der Schnelligkeit, mit der die Bakterien ergriffen werden, sieht Metschnikoff ein Hauptmoment gegen die Säftewirkung. Auch bei niederen Tieren fand man ähnliche Erscheinungen. Hier ist das Experiment noch schwieriger und kann leicht zu Täuschungen führen. So sehen Karlinsky und Lubarsch die bei Crustaceen inizierten Bakterien sehr rasch aus der Blutbahn verschwinden. Sie nahmen daher Säftewirkung an. Kowalevsky aber zeigte, dass die Bakterien in gewissen lymphatischen Organen der Crustaceen eingeschlossen lagen.

Da auch bei den toxischen Krankheiten κατ' ἐξοχήν, der Diphterie und dem Tetanus eine grosse Rolle der Leukocytose unverkennbar war, da ferner bei künstlich geschützten Tieren zwischen Widerstandsfähigkeit des Tieres und Schutzkraft seines Serums sich Widersprüche ergaben, so wandte Metschnikoff seine Theorie auch auf die künstliche Immunität an. Hiebei sind die Verhältnisse noch viel schwieriger als bei der natürlichen Immunität. Wie nah bei diesen Fragen die wissenschaftliche Forschung der praktischen Anwendung steht, zeigen die Untersuchungen Bertins.

Er erörtert, inwieweit bei der Diphterieserumbehandlung die durch Einspritzung von Eiweisskörpern hervorgerufene Leukocytose einerseits und die spezifische Immunität andererseits für die Heilwirkung in Betracht kommt. Hier seien auch die Experimente von Pawlowsky und von Wooldridge erwähnt.

welche durch die nach Papagotin, resp. Gewebsfibrinogeninjektion auftretende Leukocytose, Tiere von Milzbrand retten konnten; Löwy und Richter hatten durch Sperminjektion bei Pneumokokkeninfektion von Kaninchen ebenfalls günstige Resultate.

Alle diese Experimente aber werden in verschiedenem Sinne erklärt. Denn die Metschnikoff'sche Theorie fand bald ihre gewichtigen Gegner.

Wie jeder Fortschritt in der Wissenschaft kein plötzlicher ist, sondern allmählich vorbereitet wird, so war es auch mit der neu entstandenen „humoralen" Theorie. Lewis und Cunningham, Traube und Gscheidlen, Fodor, Wysokowicz hatten bereits in den 70er Jahren das Zugrundegehen von in den Kreislauf gebrachten Bakterien beobachtet und freilich in recht verschiedener Weise gedeutet. Im nächsten Jahrzehnt begann man mit extravaskulärem Blute zu arbeiten. Grohmann brachte die Tötung mit dem Gerinnungsvorgang in Zusammenhang, eine Ansicht, die in neuerer Zeit — entsprechend modifiziert — bei Hankin wieder auftaucht, der die Alexine für fibrinfermentähnliche Körper hält, da er mit der erhöhten Gerinnungstendenz auch die baktericide Kraft steigen sah.

Die wichtigsten Versuche dieser Periode sind diejenigen von Fodor, Nuttall und Nissen. Nutall sah bereits eine Abnahme der tötenden Kraft beim Stehen des Blutes und das völlige Verschwinden derselben bei $^1/_2$stündiger Erwärmung auf 55° C. Nissen erkannte gewisse quantitative Verhältnisse zwischen eingeführter Bakterienmenge und bakterizider Wirkung. Wie unklar übrigens noch die Anschauungen über

den Kern der Sache, der Ursache der Baktericidie, waren, zeigt am besten die Verschiedenheit derselben: bald ist es der Sauerstoff, bald die Kohlensäure, bald die Salze, die man dafür verantwortlich macht.

Erst Buchner war es vorbehalten, hier Licht zu schaffen. Damit begann auch der grosse Streit mit der Pariser Schule unter Metschnikoff.

Buchner machte nicht bloss extravaskuläre Experimente, sondern beobachtete auch, um den natürlichen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, am lebenden Tier. Freilich war auch hier ein kleiner Eingriff nötig. Denn das Verschwinden von einfach in das Blut inicierten Bakterien war, worauf schon frühere Forscher hingewiesen hatten, wegen des Steckenbleibens der Bakterien in den Kapillaren nicht beweisend. Man musste also die Versuche an einem abgebundenen Arterienstück machen. Das dabei gewonnene, positive Resultat wurde aber eben wegen des Eingriffs angefochten. Und hierin liegt auch der grosse Vorsprung der Metschnikoff'schen Theorie: Die Phagocytose ist eine Beobachtung, von der sich jeder zu jeder Zeit auch am völlig intakten Körper überzeugen kann, ihr Vorkommen wird auch von niemand bestritten. Dass es aber unrichtig ist, in ihr die gewöhnliche oder gar alleinige Art der Bakterienvernichtung zu erblicken, das beweisen die Buchnerschen Versuche und noch andere Thatsachen, auf die wir später eingehen werden. Für alle folgenden Versuche dieser Art war im allgemeinen die Anordnung in Buchners Arbeit aus dem Jahre 1890 massgebend: Von einer Bakterienart wurde eine genügend verdünnte Aufschwemmung angefertigt; davon wurden

verschieden grosse Aussaaten auf Blut, Serum etc. gemacht. Von diesem infizierten Blut wurde, um die Veränderung des Bakteriengehalts zu beobachten, sofort und nach mehreren Stunden auf Gelatine abgeimpft und Platten gegossen. Die auf diesen zur Entwicklung gekommenen Kulturen wurden je nach der Menge mit freiem Auge, mittels Zählapparates oder Mikroskops gezählt. Als Kontrolle bei all diesen Versuchen diente ein inaktiviertes d. h. durch ½stündiges Erwärmen auf 55° C. seiner tötenden Kraft beraubtes Blut, auf dem als einem guten Nährboden sich die Bakterien ungehindert entwickeln konnten. Auf diese Weise wurde eine starke Wirkung auf Typhus und Cholera, eine geringere auf Milzbrand und Schweinerotlauf, die geringste auf bac. pyocyaneus gesehen. Das dabei verwendete Blut stammte von Kaninchen und Hunden. Da Buchner im Anfang mit aus defibriniertem Blut gewonnenem Serum arbeitete, versagte einigemal der Versuch und man konnte im Gegenteil sogar eine Vermehrung feststellen. Dies schien die ganze Theorie umzustossen. Buchner aber führte die Erscheinung auf ihre wahre Ursache zurück und kam so zu einem sehr wichtigen Schluss. Beim Defibrinieren wurden die korpuskulären Bestandteile des Blutes, besonders die roten Blutkörperchen geschädigt und bildeten nun ihrerseits „antibakterizide" Stoffe, d. h. gute Nährstoffe für die Bakterien. Dadurch konnten sie den tötenden Stoffen das Gleichgewicht halten oder sie sogar übertreffen, was sich in der Bakterienvermehrung dokumentierte. Die Bildung solcher Nährstoffe kann auch noch durch andere Umstände, die einen Untergang von roten Blutkör-

perchen bewirken, bedingt sein. Einfaches Stehenlassen des Blutes, Gefrieren und Auftauen desselben sind solche Momente. Auch die bereits von Nissen angegebenen Beziehungen zwischen eingeführter Bakterienmenge und Bakterizidie sind darauf zurückzuführen. Diese Erkenntnis gibt zugleich einen Ausblick auf wichtige, praktische Verhältnisse. Denn auch bei den Infektionskrankheiten findet ein Untergang roter Blutkörperchen durch die Bakterien statt, wodurch für diese ein günstiger Zustand geschaffen wird.

Da sich aus diesen Gründen das aus defibriniertem Blut gewonnene Serum nicht zweckmässig erwiesen hatte, musste man dies auf andere möglichst schonende Weise herstellen. Dies geschieht folgendermassen: man lässt das Blut im Gefäss gerinnen und befördert die Auspressung des Serums nur durch Ablösen des Blutkuchens von der Glaswand. Da sich bei diesem Verfahren auch sehr wenig zellige Elemente in der Flüssigkeit befinden, so ist eine phagozytäre Wirkung hiebei sicher ausgeschlossen. Um dies aber noch drastischer zu machen, liess man das Serum gefrieren und wieder auftauen, wodurch die vielleicht darin befindlichen Zellen sicher abgetötet wurden. Trotzdem blieb die Wirkung eine stark bakterizide.

Auch bei Versuchen am Lebenden suchte man die Zellwirkung im Sinne Metschnikoffs auszuschalten. Pekelharing verwendete dazu Pergamentpapierröllchen, in die er Milzbrandbacillen einschloss. So wurden Kaninchen subkutan eingeführt; es erfolgte Abtötung der Bacillen, obgleich nur im Blut gelöste Stoffe und keine Zellen zu ihnen gelangen konnten.

Andererseits zeigte Enderlen, dass eine künstlich im Körper herbeigeführte Verminderung der Blutkörperchen ganz einflusslos auf die Bakterizidie ist. Er fand an seinen durch häufige Blutentziehungen anämisch, durch Toluilendiamin ikterisch und anämisch gemachten Hunden trotz des veränderten Körperchen- und Hämoglobingehaltes immer eine gleich starke bakterizide Wirkung des Blutes.

Trotzdem wird auf der andern Seite in keinem Punkte nachgegeben. Metschnikoff erklärt diese Erscheinungen, die nicht abzuleugnen waren, teils als pathologische, die durch die künstliche Behandlung des Blutes bedingt seien, teils führt er sie auf die plötzliche Konzentrationsänderung des Nährbodens zurück, worin er die Schädlichkeit für die Bakterien erblickt. Dabei stützt er sich besonders auf Haffkin; dieser will bei Typhusbazillen, die einem Kranken entnommen waren und so an das Serum als Nährboden angepasst waren, keine tötende Kraft des Blutes und Serums mehr gesehen haben. Sicher ist dabei ein Versuchsfehler (antibakterizide Nährstoffe!) vorgelegen. Er wurde denn auch von Kionka und durch die hieher gehörigen Arbeiten von v. Székely und Szana (Milzbrand bei Kaninchen) widerlegt. Ueberhaupt kommt eine Konzentrationsänderung nur bei krystallinischen Substanzen in Betracht, nicht aber bei den Colloiden, um die es sich hier nur handeln kann.

Die nächste Aufgabe war es, die Natur dieser Schutzstoffe, die Buchner deshalb mit dem Namen „Alexine“ taufte, näher kennen zu lernen. Man sah den schädigenden Einfluss des destillierten Wassers, das

die Bakterizidie rasch aufhob, während sie bei Mischen mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten blieb und nur gemäss der Verdünnung abnahm. Es musste also die Wirksamkeit mit dem Salzgehalt in einem gewissen Zusammenhang stehen. Daher war auch zu erwarten, dass ein Salzzusatz von Einfluss sei. Man untersuchte darauf verschiedene Salzlösungen und in der That ergab sich ein günstiger Einfluss auf die Alexine. So konnte z. B. ihre Resistenz gegen Schädlichkeiten wie Erhitzen gesteigert werden. Das verschiedene Verhalten der einzelnen Salze hiebei liess weitere Schlüsse zu. Am stärksten und günstigsten wirkten die Sulfate, weniger die Chloride, am schwächsten die Nitrate. Dieser ihrer Wirksamkeit ist ganz analog ihre wasserbindende Kraft. Der Umstand ferner, dass die durch Wasserzusatz erzeugte Schädigung durch physiologische Kochsalzlösung wieder aufgehoben werden konnte, wies darauf hin, dass die Salze keine direkte Rolle spielten — eine Vorstellung, die auch von vornherein wahrscheinlich war, da die Annahme einer direkten Salzwirkung bei diesen feinen Vorgängen viel zu grob wäre. Buchner stellt sich daher die Alexine als sehr kompliziert gebaute Eiweisskörper vor, aus deren Gefüge die Wassermoleküle durch die Salze herausgenommen werden, wodurch das ganze Gebäude fester und widerstandsfähiger wird. Dies stimmt auch mit den sonstigen Beobachtungen an eiweissartigen Substanzen überein, welchen man durch Wasserentzug eine ganz enorme Resistenz verleihen kann.

Diese empfindlichen Stoffe zu isolieren und trocken darzustellen, ist bis jetzt noch nicht gelungen. Kossel

glaubt allerdings in der Nucleinsäure die wirksame Verbindung gefunden zu haben. Seine Meinung wird aber durchaus nicht allgemein geteilt, besonders hat sich Schattenfroh gegen ihn gewendet. Einen recht unglücklichen Missgriff scheint Löwit mit seinen hitzebeständigen Schutzstoffen gemacht zu haben, die er durch Zerreiben von Leukocyten mit Glaspulver gewann. Schattenfroh weist nach, dass die Bakteridicidie nicht von den Leukocytenstoffen, sondern von der alkalischen Reaktion des Glaspulvers herrühre.

Alle nunmehrigen Arbeiten bezwecken, die Herkunft der Alexine festzustellen. Schon Hankin sah die eosinophilen Blutkörperchen als die Alexinspender an, und bezeichnete sie als Alexocyten. Zugleich hält er die Alexine — wie schon kurz erwähnt — für fibrinfermentähnliche Körper. Zu dieser Annahme kam er durch die Beobachtung, dass chloroformiertes Hundeblut mit erhöhter Gerinnungstendenz auch erhöhtes baktericides Vermögen zeigte, ähnlich wie das mit Blutegelextrakt behandelte Blut. Solche Beobachtungen mit Blutegelextraktblut wurden später auch von Bosc und Delezenne gemacht, die dadurch sogar Tiere retten konnten. Freilich deuten sie die Thatsachen im Sinne der Phogocytentheorie.

Um die Herkunft der Alexine zu erkennen, fing man an, nicht mehr bloss mit Blut zu arbeiten, sondern auch noch andere im Körper vorkommende Flüssigkeiten zu verwenden. So wurden Ascites-, Hydrocelenflüssigkeit, Humor aquens, Exsudate untersucht. Ueberall fand man ähnliche Thatsachen, ja man sah sogar, dass künstlich durch Aleuronatinjection erzeugte

Exsudate das Blut in ihrer Wirkung bedeutend übertrafen. Diese Exsudate bestehen fast ausschliesslich aus weissen Blutkörperchen. Auch durch Gefrieren- und Wiederauftauenlassen wurde keine Aenderung in der Wirksamkeit hervorgerufen, wodurch auch hier eine phagocytäre Thätigkeit auszuschliessen ist. Hahn erhielt die Exsudate durch Injektion von zimmtsauern Natron und Papagotin und hatte die gleichen Resultate; ferner kommt er durch seine Arbeiten mit Histonblut, zu dem Ergebnis, dass die Alexine während des Lebens von den Leukocyten ausgeschieden werden. Metschnikoff selbst glaubt durch Bordets Arbeiten in seinem Laboratorium annehmen zu müssen, dass Leukocyten baktericide Stoffe an das Serum abliefern. Um die Beobachtungen am Humor aquens mit seiner Theorie in Einklang zu bringen, nimmt er neben den mobilen auch noch „fixe“ Phagocyten an. Er sagt wörtlich: . . . „Dass aber die Gesamtheit der baktericiden Wirkungen der Körpersäfte auf solche leukocytäre Stoffe zurückzuführen ist, ist unannehmbar, weil ja der Humor aqueus, dessen mikrobentötende Eigenschaft mehrmals betont wurde, keine, oder fast keine Leukocyten enthält.“

Dies sind grosse Zugeständnisse, die er der Alexintheorie macht.

Freilich schränkt er sie selbst wieder ein, indem er immer wieder das Pathologische des Eingriffs in das Leukocytendasein in den Vordergrund stellt. Darauf lässt sich vielleicht sogar in gewisser Hinsicht eingehen. Auch im Körper finden immerfort Veränderungen an den Geweben statt, die sich hauptsächlich im Zugrundegehen und Wiederersatz der

Zellen dokumentieren. Man mag also immerhin die Alexinbildung mit dem Zugrundegehen von Leukocyten in Zusammenhang bringen. Zu einem ganz ähnlichen Resultat kommt sogar einer der eifrigsten Verfechter der Alexintheorie, Schattenfroh. Das paradoxe Verhalten des Staphylococcus pyogenes aureus im mit Leukocyten versetztem aktiven Exsudat und im mit den Zellen eingefrorenem, inaktiven Exsudat, (Wachsen desselben im ersteren, Vernichtung im letztern), lässt ihn die Alexinabscheidung als Absterbeerscheinung annehmen. Dazu kommen seine Versuche mit isolierten Leukocyten. Durch längeres Macerieren derselben bei höherer Temperatur, konnte die baktericide Wirksamkeit der Flüssigkeit bedeutend gesteigert werden. Immerhin gibt aber Schattenfroh zu, dass auch während des Lebens der Leukocyten sicher eine Abscheidung vorkommt. Die Leukocyten stellen also die Produktionsherde der Alexine dar, indem sie teils während ihres ungestörten Lebens, teils bei ihrem Zugrundegehen die Alexine liefern. Dazwischen liegt noch eine dritte Möglichkeit, die ein reiches Beobachtungsfeld eröffnet. Das ist die Reaktion der Leukocyten auf alle die pathologischen Einflüsse, denen sie bei Erkrankung des Organismus, resp. bei Bakterieninvasion ausgesetzt sind. Auch hier finden sich manche Aufzeichnungen. Buchner konnte durch Milzbrandinfektion die Alexine alarmieren: das Blut zeigte nachher eine bedeutend grössere Baktericidie als vor der Infektion. Weitere hierher gehörige Beobachtungen sind gemacht von Lubarsch, der bei Kaninchen nach Milzbrandinfektion ein Sinken der Baktericidie nach 8 Stunden

feststellte, Székely und Szana sahen dies erst einige Stunden vor dem Tode eintreten, ebenfalls bei Milzbrand; bei Staph. pyog. aureus war sie erst drei Stunden vor dem Tode erloschen. Wie schon die Resultate dieser wenigen angeführten Versuche zeigen, sind die Vorgänge sehr komplizierte.

Vor allem kommt es auf die Aussaatgrösse an. Durch eine grosse Bakterieninvasion gehen viele rote Blutkörperchen zu Grunde, die dann gute Nährstoffe liefern. Ferner muss man auch den Bakterien eine aktive Schädigung der Alexine zuerkennen. Damit fällt auch ein Einwand Metschnikoffs. Er sah im Exsudate, das zahlreiche Bakterien enthielt, eine kräftige Vermehrung derselben. Deshalb glaubte er eine Alexinwirkung ausschliessen zu dürfen. Die obigen Verhältnisse klären die Erscheinung vollständig auf. Endlich warfen die letztgenannten Versuche ein interessantes Streiflicht auf die Frage der „individuellen Disposition", die in der klinischen Praxis sich so oft aufdrängt und doch bis heute noch vollständig unklar geblieben ist. Vielleicht sind diese Wege geeignet, ihr näher zu treten. So kann der kurz erörterte, scheinbar rein theoretische Streit doch grosse, praktische Bedeutung gewinnen.

Nach diesem allgemeinen Ueberblick über beide Theorien sei es mir gestattet, auf mein engeres Thema einzugehen.

Die meisten Untersuchungen über die Baktericidie wurden mit pathogenen Bakterien angestellt. Es ist dies auch ganz naheliegend, da sie ja das grösste Interesse beanspruchen. Ausserdem wurden nur wenige nicht pathogene Bakterien untersucht, ferner Hefe

und Soor. Es dürfte also von Interesse sein, das Verhalten eines Saprophyten, der seit seiner Entdeckung sehr grosses Interesse erregt hat, kennen zu lernen. Ich meine den zu den Eiweissfäulniserregern gehörigen Proteus vulgaris (Hauser).

Es wurde 1885 von Hauser aus faulendem Fleisch rein gezüchtet. Nachdem man vorher alle seine verschiedenen Formen selbständigen Arten zugeschrieben hatte, stellte er wegen des charakteristischen — wenn auch einen grösseren Formenkreis umfassenden Wachstums die Einheit des Bakteriums fest. In jeder Hinsicht verdient dieser Bazillus den Namen „Proteus". Schon die Grösse ist ausserordentlich verschieden. Von langen Fäden und Stäbchenreihen bis herunter zur Länge des fast nicht mehr als Stäbchen erkennbaren Bac. termo Ehr. sind alle Grössen vertreten. Gemeinsam ist ihnen allen eine lebhafte Eigenbewegung. Auf Gelatine zeigt sich nach acht Stunden die Impfstelle verflüssigt, die Umgebung derselben feucht glänzend, aufgequollen. Es bildet sich ein Pilzrasen, der von der Mitte gegen die Peripherie an Dicke abnimmt und unregelmässig begrenzt ist. Die Umgebung ist bedeckt von inselförmigen Plaques, die von einer einschichtigen Lage dicht gedrängter Stäbchen gebildet werden. An diesen Inseln finden sehr erhebliche Ortsveränderungen statt. Unterhalb des Stäbchenrasens findet sich im Bereich der gequollenen Gelatine ein Strahlenkranz von in verschiedenen Ebenen liegenden Stäbchenketten. Auch an diesen sieht man eigenartige Bewegungen. Nach weiteren 2 Stunden sieht man eine energische Fortentwicklung. Die Verflüssigungszone ist grösser ge-

worden, der Stäbchenrasen hat noch mehr Ausläufer ausgeschickt und zeigt jetzt einzelne Lücken. Die Schwärmerinseln haben sich vermehrt, der Strahlenkranz hat sich zu voller Pracht entwickelt und besteht teils aus geraden, teils gewundenen Fäden, Stäbchenketten und eigentümlich gestalteten Zoogloeabildungen. Diese sind oft so reichlich entwickelt, dass man bei ihrer meist radiären Anordnung das Flächenbild mit einem Medusenhaupt wohl vergleichen kann.

Dies ist in kurzem die Schilderung Hausers, des auf 5% Gelatine gezüchteten Proteus vulgaris. Proteus mirabilis und Zenkeri, die Hauser anfangs wegen der bei ihnen in geringerem Grade auftretenden oder ganz fehlenden Verflüssigung als selbständige Arten auffasste, sind später von ihm selbst wegen der Inkonstanz dieser Eigenschaft als physiologisch modifizierte Formen des P. vulgaris erklärt worden.

Proteus ist in der Natur ungemein weit verbreitet, weshalb er vielfach als ubiquitärer Bazillus bezeichnet wird. Dabei besitzt er eine grosse Vermehrungsfähigkeit, so dass er andere Bazillen völlig überwuchern kann. Davon hat man sich besonders an faulenden Leichen überzeugt; es war dies auch eine Quelle mancher Fehlbeobachtung in der Frage seiner Pathogenität, da man dem erst an der Leiche wuchernden Bakterium die Rolle eines Krankheitserregers am Lebenden übertrug. Es war daher diese seine Stellung eine lang umstrittene. Während seine Tierpathogenität — spezielle von ihm verursachte Seuchen hat man bei Hühnern und Fischen beobachtet — experimentell u. a. besonders von Schnitzler und Brunner ziem-

lich sicher erwiesen scheint, sind die Ansichten über sein Verhältnis zum Menschen noch sehr geteilt. Man hat Proteus bei vielfachen Erkrankungen, meist eitrig-jauchigen Prozessen der serösen Häute, der Leber, der Nieren, des Ovars, der Blase, der Knochen, des Unterhautzellgewebes fast nur neben anderen Bakterien gefunden. Als durch Proteus bedingte Allgemeinerkrankungen werden die Weil'sche Krankheit (Icterus gravis) und die haemorrhagischen Infektionen angeführt. Bei der grossen Verbreitung des Bazillus und der Infektionsgelegenheit sind die Fälle, wo Proteus nur allein als Erreger gefunden wurde, so verschwindend klein, dass es nicht Wunder nehmen darf, wenn ihn einzelne Forscher, darunter besonders Baumgarten überhaupt nur als Saprophyten gelten lassen. Das andere Extrem, das Proteus als echten Parasiten, der selbständig in Blut und Organe eindringt, betrachtet, ist auch nur von einer kleinen Zahl Forscher, darunter besonders Schnitzler vertreten. Die Mehrzahl nimmt eine Mittelstellung ein; der Ansiedlung geht erst eine Gewebsschädigung voraus; im geschädigten Gewebe kann er sich ansiedeln und vermehren; sein weiteres Verhalten wird teils dem Tetanusbazillus analog angenommen, Giftwirkung von der Infektionsstelle aus, teils hält man seine Einwanderung ins Blut und die Organe von dem Ansiedelungsherd aus für möglich. Durch Symbiose mit andern Bakterien soll seine Pathogenität sehr steigerungsfähig sein, wie Kühnau gelegentlich einer Diphterieepidemie berichtet.

Die Literatur über Proteus ist sehr hübsch und ziemlich vollständig von Meyerhof zusammengestellt worden.

Den von mir verwendeten Proteus züchtete ich mir aus bei 37° C rasch faulendem Fleisch. Es war ein kräftiger, an den Enden nicht scharf abgeschnittener, sondern leicht gerundeter Bazillus von grosser Beweglichkeit und von besonders nach längerer Züchtung ausserordentlich wechselnder Länge. Um den Hauser'schen Beobachtungen möglichst nahe zu kommen, legte ich mir Kulturen in 5% Gelatine an. Es trat bei den ersten Generationen keine Verflüssigung auf; erst nach einigen Wochen ca. bei der 20. Generation wurde die Gelatine verflüssigt, aber nicht so intensiv, wie Hauser es beschreibt, sondern so, dass in 4—5 Tagen die ganze Gelatine des Petrischälchens flüssig war. Sehr intensiv war der eigentümliche, an faulende Erdbeeren erinnernde Geruch. Auch im Wachstum war der Mangel einer absoluten Konstanz bemerkbar. Die im Anfang reichliche Zooglöenbildung schwand allmählich fast ganz. Umgekehrt war die Bildung von Schwärmerinseln im Anfang nicht sehr stark, während sie später sehr intensiv wurde. Auch die Form der Kulturen wechselte einigemal sogar innerhalb nur zweier Generationen. Das eine Mal der herrliche, von Hauser beschriebene Strahlenkranz, der weit, fast über die ganze Platte seine Endstrahlen aussandte, das anderemal plumpere, kleinere, begrenztere, spinnenähnliche Figuren.

Trotz eifrigster Beobachtung gelang es mir nie, das Wandern der schwärmenden Inseln in der Weise, wie Hauser es angibt, zu sehen. Wohl konnte ich an einzelnen fadenförmigen Ausläufern bei längerem Zusehen (bis zu ½ h) den Effekt einer Bewegung (Ringel- und Schlingenbildung) konstatieren, die Be-

wegung selbst aber war nur einigemal, teils als ein leises Hin- und Herschwanken, teils als ein langsames Vorschieben eines Fadenendes festzustellen.

Auf 10% Gelatine war das Verhalten ganz ähnlich, nur sah ich niemals Verflüssigung oder Bewegung. Nichtsdestoweniger war auch hier reichliche Schwärmerbildung vorhanden, die besonders schön durch Klatschpräparate zu sehen war.

Trotzdem dieser Proteus die Gelatine nicht verflüssigte, so wäre er für den Versuch, wo die Kulturen gezählt werden mussten, nicht geeignet gewesen. Denn nach 24 h stellte bei reichlicher Aussaat die Gelatineplatte ein unentwirrbares Netz von ineinander verflochtenen Bakterienfäden dar. Da nun Traubenzucker einen hemmenden Einfluss auf das Wachstum der Kolonien ausübt, so wurden die weiteren Versuche mit 10% traubenzuckerhaltiger Gelatine angestellt. Der Erfolg war ein sehr schöner. Die Kulturen wurden in ihren Formen nicht wesentlich verändert. Zooglöenbildung war seltener, Involutionsformen (spermatozoenähnliche Fäden) häufiger, Schwärmerbildung im Anfang fehlend, begann erst später in geringem Grade sich zu zeigen, vielleicht durch eine Art Anpassung an den Nährboden. Doch trat auch diese so verlangsamt auf, dass sie für den Versuch nicht hinderlich war. Der Hauptgewinn war, dass jetzt die Kulturen viel langsamer wuchsen, so dass sie nach 24 h überhaupt erst gezählt werden konnten.

Ueberall waren sie deutlich von einander geschieden, selbst bei grosser Kolonieenzahl, wo die Tyrosinkristallen ähnlichen Büschel mit dem Mikroskop gut gezählt werden konnten. Erst nach 48 h waren

auch hier bei grosser Aussaat die Kolonieen mit einander verflochten und eine Zählung nunmehr unmöglich. Enthielt eine Platte nur wenige Kolonieen, so erreichten diese nach ca. 3 Tagen die Grösse der 24 h alten 10% Gelatinekulturen.

Bevor die Versuche unternommen wurden und während derselben, untersuchte ich öfter meine Proteusart auf ihre Pathogenität. Denn ich wollte ja mit einem Saprophyten arbeiten. Da das Verhalten des Proteus auch hier, wie schon die obigen Erörterungen zeigen, seinem Namen entspricht, war diese Untersuchung gerechtfertigt.

Ich machte mir von einer 24 h alten schiefen Agarkultur eine starke, trübe Aufschwemmung in 1 ccm Bouillon und injizierte dies Mäusen subkutan an der Schwanzwurzel. Das Resultat war völlig negativ; die Tiere blieben munter ohne jede Krankheitserscheinung. Nun stellte ich mir einen noch stärkeren Aufschwung her und injizierte 1 ccm ebenfalls Mäusen intraperitoneal. Den 1. und 2. Tag waren die Tiere sichtlich krank. Sie sträubten die Haare, sassen still und reagierten schlecht bei Fangversuchen, auch schienen sie die Hinterfüsse etwas nachzuschleppen. Dann aber erholten sie sich vollkommen und blieben gesund. Auch der Versuch mit einer bei 37° und hohen N-Gehalt des Nährbodens gezüchteten Kultur, wodurch nach Jaeger die Pathogenität gesteigert werden kann, schlug ganz fehl. Dieser Proteus war also sicher saprophytisch.

Die Versuche wurden vollständig analog den von Buchner 1890 veröffentlichten gemacht. Einem Kaninchen wurde durch Eröffnen der Carotis aseptisch

Blut entnommen, direkt in ein Gefäss mit Glasperlen gefüllt und sofort durch 8′ langes Schütteln defibriniert. Meist wurde es sofort zum Versuch verwendet, oder es wurde bis dahin im Eisschrank aufbewahrt.

Es wurden nun von demselben je 2 ccm in acht sterile Reagensgläser verteilt: von diesen wurde a a_1 mit je 1, b b_1 mit je 5, c c_1 mit ja 10, d d_1, die vorher durch $^1/_2$stündiges Erhitzen auf 55° inaktiviert wurden mit je 1 Tropfen einer, bei den einzelnen Versuchen verschieden starken Proteusaufschwemmung infiziert.

Sofort, ferner nach 3, 5 und 24 Stunden wurde aus jedem Reagensglas eine Oese auf 10% Traubenzuckergelatine geimpft und diese sofort in Petrischalen ausgegossen. Die darauf gewachsenen Kolonieen wurden sodann gezählt.

Versuch I.

Verwendete Aufschwemmung:

1 Oese einer 24 h alten schiefen Agarkultur wurde in 10 ccm Bouillon verteilt, davon $^1/_2$ cm auf $9^1/_2$ ccm Bouillon gegeben.

	nach 0 St.	3 St.	5 St	24 St.
a	5	3	0	0
a_1	0	0	0	0
b	18	0	0	0
b_1	49	0	0	0
c	98	0	3	0
c_1	34	0	1	0
d	8	56	630	44352
d_1	19	42	360	30492

Es zeigte sich also, dass die in dem unveränderten Blut ausgesäten Bakterien sehr rasch abgetötet wurden. Ja, bei kleiner Aussaat war schon nach der kurzen

Zeit, die während des Versuches verging, ca. 5—10′ hinreichend, alle Keime abzutöten, so dass a_1 völlig steril blieb.

Das Auftreten von einzelnen Kolonieen bei c und c_1 nach 5 Stunden, nachdem nach der 3. Stunde kein Wachstum mehr gefunden worden war, ist auf einen Versuchsfehler zurückzuführen. Entweder hatte ich bei der Abnahme nach 3 Stunden vergessen das Glas vorher umzuschütteln, und war so der Bodensatz bei der Untersuchung in Wegfall gekommen, oder es war die Aufschwemmung nicht genügend fein hergestellt, so dass die etwa noch zu Haufen geballten Bakterien noch genügenden Widerstand leisten konnten.

Abgesehen davon, aber zeigt der Versuch ein sehr schönes Resultat. Besonders hübsch ist das uneingeschränkte Wachstum auf den beiden inaktivierten Platten.

Noch instruktiver sind Versuch II und III.

Versuch II.

Aufschwemmung: 3 Oesen der 24 h Agarkultur auf 10 ccm Bouillon, davon 1 ccm auf 9 ccm Bouillon.

	0 St.	3 St.	5 St.	24 St.
a	49	0	0	0
a_1	177	67	0	0
b	171	2	0	0
b_1	229	2	0	0
c	266	4	0	1
c_1	70	4	0	134
d	390	531	756	83492
d_1	317	465	1555	50561

Auch hier ist wieder das Hauptresultat: Abtötung im aktiven Wachstum im inaktiven Blut sehr deutlich. Die Aussaat war nun in diesem Falle so gross, dass

nur in einem einzigen Röhrchen nach 3 Stunden alles abgetötet; dieses weist auch die kleinste Aussaat auf. Alle übrigen Platten zeigten noch eine allerdings geringe Anzahl von Kolonieen.

Nach 24 h finden sich auf den Platten c und c_1 bereits wieder Kolonieen. Da dies die grösste Aussaat war (10 Tropfen), so war hiemit auch die Grenze des baktericiden Vermögens erreicht.

Die Keime konnten jetzt nicht mehr alle vernichtet werden, sondern sie erholten sich nach einiger Zeit wieder, um zu Kolonieen auszuwachsen. Ein Probe nach ca. 36 Stunden würde in diesen Röhrchen eine weitere Vermehrung gezeigt haben.

Die Energie und Schnelligkeit der Wirkung des Blutes ist das hier am meisten hervortretende. In Röhre a und a_1 wurde ebensoviel ausgesät wie in d und d_1; in b und b_1 5mal, in c und c_1 10mal soviel. Trotzdem sind bei der sofortigen Probe aus d und d_1 durchschnittlich 100 Kolonieen mehr gewachsen als bei der grössten Aussaat aus den anderen Röhrchen.

Versuch III.

Aufschwemmung: 4 Oesen auf 10 ccm Bouillon, davon 1 ccm auf 9 ccm Bouillon.

	0 St.	3 St.	5 St.	24 St.
a	128	0	0	0
a_1	33	0	0	0
b	210	10	0	0
b_1	163	5	0	3
c	128	18	0	68
c_1	273	25	0	15
d	528	861	1253	88354
d_1	355	733	1861	56643

Est ist der bestgelungene Versuch. Die schon im vorigen Versuch erreichte Grenze der Abtötungsfähigkeit wird hier durch eine grössere Aussaat noch mehr überschritten. Sonst findet sich das gleiche Resultat. Wieder sehr hübsch sind die hohen Zahlen bei der ersten Untersuchung des inaktivierten Blutes.

Versuch IV.

Nachdem die Ergebnisse mit defibrimiertem Blute sichergestellt waren, wurde zu den weiteren Versuchen Serum verwendet. Die Gewinnung desselben ist schon an einer früheren Stelle erwähnt. 24 h nach der Blutentziehung wurde das sehr reichlich ausgepresste Serum abpipettiert und sofort zum Versuch verwendet.

Aufschwemmung: 3 Oesen oder 24 h Agarkultur auf 10 ccm Bouillon, davon 1 ccm auf 9 ccm Bouillon.

Im höchsten Grade überraschend war der Erfolg. Alle Platten waren steril geblieben. Nur die dem inaktivierten Blut sofort abgenommene Probe zeigte einige Kolonieen. Nach 3, 5 und 24 Stunden war auch beim inaktiven Blut kein Wachstum mehr wahrzunehmen. Der erste Gedanke war der an einen Versuchsfehler: vor allem mangelhafte Inaktivierung. Ich hatte aber genau wie bei den früheren Versuchen inaktiviert.

Ferner wäre eine Entnahme der auszuführenden Proben mit zu heisser Pletinöse möglich gewesen, wodurch die Keime sofort durch die Hitze abgetötet worden wären. Da aber in diesem Fall wenigstens auf einigen Platten hätte Wachstum eintreten müssen, so musste noch eine dritte Möglichkeit herangezogen werden. Der Proteus konnte durch das viel-

fache Umzüchten auf den verschiedenen Nährböden besonders durch die zuckerhaltige Gelatine so degeneriert sein, dass er auch geringen Schädlichkeiten nicht mehr Stand hielt und eines Wachstums unfähig war.

Allerdings sprachen die lebhafte Beweglichkeit der Einzelindividuen und das kräftige Wachstum auf Gelatine auch gegen diese Vermutung. Trotzdem züchtete ich mir aus faulendem Fleisch eine frische Kultur, die in ihren Eigenschaften dem bisher verwendeten Proteus ganz ähnlich war. Zugleich erhöhte ich die Aussaat ganz gewaltig, wie die verwendete Flüssigkeit zeigt.

Versuch V.

Aufschwemmung: 3 Oesen der 24 h alten Agarkultur auf 10 ccm Bouillon, davon 2 ccm auf 8 ccm Bouillon.

	0 St.	3 St.	5 St.	24 St.
a	0	0	0	0
a_1	1	0	0	0
b	2	0	0	0
b_1	1	0	0	0
c	0	0	0	0
c_1	2	0	0	0
d	4	0	0	0
d_1	9	1	0	0

Auch dieser zweite Serumversuch schien misslungen zu sein. Auch hier wieder kein Wachstum auf den inaktivierten Blutproben. Allerdings zeigt sich ein Unterschied zwischen aktiven und inaktiven Blutserum — ähnlich den vorausgegangenen Blutversuchen — darin, dass auf den aus inaktiviertem Serum gegossenen Platten viel mehr Keime aufgingen.

Es schien dies zu zeigen, dass die Inaktivierung wohl teilweise gewirkt hatte, aber doch noch nicht genügend stark war. Daher wurde beim nächsten Versuch nicht mehr bei 55° C sondern bei 58° C inaktiviert.

Versuch VI.

Aufschwemmung: 3 Oesen der 24 h Agarkultur auf 10 ccm Bouillon, davon 2 ccm auf 8 cmm Bouillon.

	0 St.	3 St.	5 St.	24 St.
a	0	0	0	0
a_1	0	0	0	0
b	0	0	0	0
b_1	1	0	0	0
c	2	0	0	0
c_1	3	0	0	0
d	0	2	4	31
d_1	2	3	12	122

Jetzt war endlich das gewünschte Resultat erreicht. Freilich ist das Wachstum auf den inaktivierten Platten kein intensives im Verhältnis zu der starken Aussaatflüssigkeit. Es wäre wohl möglich, das Resultat durch längeres Inaktivieren noch günstiger und deutlicher zu machen. Leider konnte ich dies aus Zeitmangel nicht mehr durchführen.

Aus den Versuchen ergibt sich, dass Proteus sich gegenüber der Blutbaktericidie ganz ähnlich verhält wie die echten pathogenen Bakterien. Auffällig ist die ausserordentlich starke Wirkung des Serums; vielleicht kommen doch bei der Bereitung des defibrimierten Blutes antibaktericide Stoffe in Lösung, während sie bei dem durch freiwillige Gerinnung gewonnenen Serum fehlen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. H. Buchner für die Ueberlassung des Themas und die Anleitung bei der Ausführung, Herrn Assistenzarzt Dr. Megele für die mannigfache Unterstützung meinen besten Dank zu sagen.

Litteraturverzeichnis.

Banti, Deutsche med. Wochenschrift. 1895, p. 493 u. 735.

Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie.

Bosc u. Delezenne, Académ. des Scienses. 1896. 14. IX u. 28. IX

Brunner, Münch. med. Wochenschr. 1895.

Buchner, Archiv f. Hygiene. Bd. X u. XVII.

„ Münch. med. Wochenschr. 1894.

Enderlen, Münch. med. Wochenschr. 1891.

Foà et Bonome, Archives italiennes de Biologie 1887.

Flügge, Die Mikroorganismen 1896.

Fodor, Deutsche med. Wochenschr. 1887.

Günther, Einführung in das Studium der Bakt. 1895.

Hahn, Archiv f. Hyg. 1895.

Berlin. klin Wochenschr. 1897.

Hankin, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde Bd. XII.

Hauser, Ueber Fäulnisbakterien u. deren Beziehungen zur Septicaemie. Leipzig 1885.

„ Münch. med. Wochenschr. 1892.

Jäger, Zeitschrift f. Hyg. Bd. XII. — Deutsche med. Wochenschr. 1895.

Kionka, Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XII.

Kossel, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. XXVII.

Kühnau, Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. XXXI.

Lannelongue, u. Achard, Compt. rend. de l'Académ. des Scienses 1896.

Levy, Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. XXXIV.

Metschnikoff, Annales de l'Instit. Pasteur 1894, 1898.

„ Weyls Handbuch f. Hygiene. 1897.

Meyerhof, Centralbl. f. Bakteriol. 1898.

Nuttall, Zeitschr, f. Hygiene. Bd. IV 1888.

Pekelharing, Beitr. z. path. Anat. von Ziegler Bd. VIII.

Schattenfroh, Münch. med. Wochenschr. 1897 u. 1898.

„ Arch. f. Hygiene. 1897 Bd. XXVII u. XXXI.

Schnitzler, Centralbl. f. Bakt. Bd. VIII 1890.

v. Székely u. Szana, Cetralbl, f. Bakt. Bd. XII.

Wyss, Zeitschr. f. Hyg. 1898 Bd. XXVII.